



LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA

**DESAIN SENYAWA OBAT FLU BURUNG SECARA
KOMPUTASI MENGGUNAKAN PROGRAM HYPERCHEM**

OLEH

I NYOMAN CANDRA, S.Si

JOSE RIZAL, M.Si

**DIBIAYAI OLEH DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI
DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
SESUAI DENGAN SURAT PERJANJIAN PELAKSANAAN HIBAH PENELITIAN
NOMOR : 009/ SP2H / DP2M/ III / 2008
TANGGAL: 26 MARET 2008**

**FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
UNIVERSITAS BENGKULU
2008**



LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA

**DESAIN SENYAWA OBAT FLU BURUNG SECARA
KOMPUTASI MENGGUNAKAN PROGRAM HYPERCHEM**

OLEH

I NYOMAN CANDRA, S.Si

JOSE RIZAL, M.Si

**DIBIYAI OLEH DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI
DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
SESUAI DENGAN SURAT PERJANJIAN PELAKSANAAN HIBAH PENELITIAN
NOMOR : 009/ SP2H / DP2M/ III / 2008
TANGGAL: 26 MARET 2008**

**FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
UNIVERSITAS BENGKULU
2008**

**HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN HASIL
PENELITIAN DOSEN MUDA**

- 1 Judul Penelitian : Desain Senyawa Obat Flu Burung
Secara Komputasi Menggunakan
Program HyperChem
- 2 Bidang Ilmu Penelitian : MIPA
- 3 KetuaPeneliti
- a. Nama lengkap dengan gelar : I Nyoman Candra S.Si
- b. Jenis Kelamin : Laki laki
- c. NIP : 132 317 376
- d. Pangkat/Golongan : Penata Muda/III A
- e. Jabatan : Assisten Ahli
- f. Fakultas/Jurusan/Prodi : KIP / PMIPA/Pend.Kimia
- 4 Jumlah Tim peneliti : 2 Orang
- 5 Lokasi Penelitian : -
- 6 Bila penelitian ini merupakan bekerjasama kelembagaan :
- a. Nama Instansi : -
- b. Alamat : -
- 7 Waktu Penelitian : 8 Bulan
- 8 Biaya : Rp.10.000.000,-
(Sepuluh juta rupiah)



Mengetahui,
Dekan FKIP Universitas Bengkulu

(Drs. Safnil, MA, Ph.D)
NIP. 131 577 385

Bengkulu, 18 Oktober 2008
Ketua Peneliti

(I Nyoman Candra S.Si)
NIP. 13 231 7376

Menyetujui
Ketua Lembaga Penelitian

(Drs. Sarwit Sarwono M.Hum)
NIP. 131 601 662



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS BENGKULU
LEMBAGA PENELITIAN

Jalan Raya Kandang Limun Bengkulu Telp (0736) 21170, 342584
Faksimile (0736)342584 Kode Pos 38371 A

SURAT KETERANGAN

Nomor : /J30.2/PG/2008

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Drs. Sarwit Sarwono, M.Hum.
NIP : 131601662
Jabatan : Ketua Lembaga Penelitian
: Universitas Bengkulu

Dengan ini menerangkan bahwa :

| NO | Nama | NIP | Jabatan | Pekerjan |
|----|------------------------|-----------|------------------|-----------------|
| 1. | I Nyoman Candra, S.Si. | 132317376 | Ketua Penelitian | Dosen Fak. KIP |
| 2 | Jose Rizal, M.Si. | 132317375 | Anggota | Dosen Fak. MIPA |

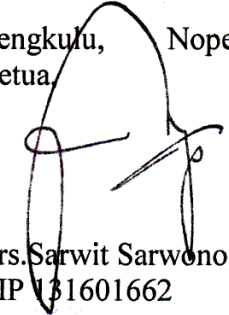
Benar-benar telah melaksanakan / mengadakan penelitian Dosen Muda dengan judul “
Desain Senyawa * Obat Flu Burung Secara Komputasi Menggunakan Program
HyperChem“

Jangka Waktu Penelitian : 8 (Delapan Bulan)

Hasil penelitian tersebut telah dikoreksi oleh Tim Pertimbangan Penelitian Lembaga
Penelitian Universitas Bengkulu dan memenuhi syarat.

Demikian surat keterangan kami buat dengan sebenar-benarnya dan dapat dipergunakan
untuk keperluan yang bersangkutan sebagai tenaga edukatif

Bengkulu, Nopember 2008
Ketua


Drs. Sarwit Sarwono, M.Hum.
NIP 131601662

RINGKASAN DAN SUMMARY

DESAIN SENYAWA OBAT FLU BURUNG SECARA KOMPUTASI MENGUNAKAN PROGRAM HYPERCHEM

RINGKASAN

Flu burung merupakan salah penyakit yang mematikan. Penyakit ini disebabkan oleh Virus Influenza Tipe A Strain H5N1. Penyakit ini tergolong masih baru dan obatnya pun masih langka. Kalau pun ada mungkin harganya belum terjangkau oleh semua lapisan masyarakat terutama masyarakat kelas bawah. Mahalnya harga obat salah satunya dikarenakan banyaknya tahapan yang harus dilalui sampai dihasilkan obat yang aman bagi manusia. Begitu pula dalam pembuatan obat flu burung. Untuk mempersingkat salah satu langkah tersebut, perlu bantuan komputer dalam mendesain senyawa obat flu burung tersebut. Hal ini didukung oleh perkembangan kimia komputasi yang begitu pesat.

Penelitian yang dilakukan ini bertujuan untuk mencari hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa obat flu burung dengan menggunakan metode Semiempiris AM1 dan mendesain senyawa flu burung yang memiliki aktivitas yang optimum dari persamaan yang diperoleh yang memiliki signifikansi tinggi. Penelitian ini menggunakan satu set komputer yang dilengkapi program HyperChem dan SPSS.

Ada pun data yang diperlukan dalam penelitian ini adalah data aktivitas beberapa senyawa obat flu burung yang telah diketahui secara eksperimen dan data parameter struktur. Data parameter struktur diukur dengan program HyperChem. Data tersebut meliputi muatan bersih atom (q), momen dipol (D), energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas (P), masa molekul (m) dan luas permukaan (A) tiap-tiap struktur. Tetapi, karena data aktivitas senyawa obat flu burung masih sedikit, sehingga data yang kami peroleh juga sedikit, maka hanya beberapa parameter yang dipakai yaitu E_{homo} , momen dipol (D), polarisabilitas (P) dan luas permukaan (A) struktur.

Setelah diperoleh data aktivitas dan data parameter struktur, selanjutnya dilakukan pengolahan data menggunakan regresi linier berganda dengan menggunakan program SPSS versi 11. Hasil pengolahan tersebut, diperoleh persamaan model regresi awal sebagai berikut :

$$Y = -39,262 + -3,859E_{\text{homo}} + 0,302D - 0,001A$$

Langkah selanjutnya akan diuji signifikansi dari masing parameter regresi secara **Parsial** dan **Simultan**. Dari uji signifikansi ini menunjukkan bahwa masing-masing parameter tidak memberi kontribusi yang signifikan terhadap aktivitas, meskipun nilai R^2 nya relatif tinggi yaitu 0,969. kurang signifikannya parameter-parameter struktur tersebut terhadap aktivitasnya juga terlihat dari pengujian dengan metode **STEPWISE**, **REMOVE**, **BACKWARD** dan **FORWARD**. Kondisi ini kemungkinan disebabkan karena jumlah data pengamatan yang terlalu sedikit, atau mungkin model yang dihasilkan dari data pengamatan tersebut, bukan model regresi linier Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lagi untuk memperoleh data aktivitas senyawa obat flu burung dan turunannya, sehingga datanya menjadi lebih banyak.

Apabila model persamaan yang diperoleh menunjukkan hubungan yang cukup signifikan antara parameter struktur dengan aktivitas, maka kita dapat mendesain senyawa obat flu burung yang memiliki aktivitas yang optimum, tetapi karena model yang dihasilkan tidak menunjukkan hubungan yang cukup signifikan antara parameter struktur dengan aktivitas, maka model tersebut tidak bisa dipakai..

Designing of Avian Influenza Drug Compound Computationly Using HyperChem Software

.Avian Influenza is one of killed diseases. Its diseases is caused by influenza virus A Type, H5N1 strain. It is catagorized as a new diseases and its medicine is rarely. If it has been being, its price is so high to marginal people. That high price is caused by so many steps to produce a drug that save for human. So do in making of Avian Influenza drug. To make a shorter proses in one of the step, we need computer aid in designing that Avian Influenza drug. It is supported by development of computation chemistry rapidly.

This research is aimed to observe the quantitative structure-activities relationship of avian influenza drug using semiempiric AM1 method and designing of avian influenza drug, that have most favorable activities from high significant resulted equation. Its research using a set of computer and supported by HyperChem and SPSS software.

In its research, we need activities data of avian influenza drug compound that have known experimently and structure parameters. Structure parameters were measured by HyperChem Software that included total charge (q), dipole moment (D), LUMO energy, HOMO energy, polarisability (P), molecule mass (m) and surface area each of structure. In this research, a few only structure parameters that have used that are HOMO energy, dipole moment (D), polarisability (P) and surface area (A) of structures. It is caused a few only activities data available.

Activities and structure parameter data then analyzed by double linier regresi using SPSS software, version 11. Its analysis result a initial regresi equation model below

$$: Y = -39,262 + -3,859E_{\text{homo}} + 0,302D - 0,001A$$

Each of regresi parameters signification of that equation then tested partially and simultanly. Although that equation have a high of R^2 , that is 0,969, Signification test showed, each of regresi parameters didn't give contribution significantly. It was supported by test using **STEPWISE**, **REMOVE**, **BACKWARD** and **FORWARD** method. It may caused either by less observed data or that was not a linier regresi model. So, it is important to do research to get activities of avian influenza drug compound and its deriveds.

Prakata

Puji dan Syukur Kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas restunya sehingga pelaksanaan penelitian dan penulisan Laporan penelitian yang kami beri judul '*Desain Senyawa Obat Flu Burung Secara Komputasi Menggunakan Program HyperChem*' ini dapat kami selesaikan.

Penelitian yang kami lakukan ini didanai dari Dosen Muda Dikti. Penelitian ini dimulai dari persiapan mulai bulan Maret 2008 sampai penulisan laporan bulan Oktober 2008.

Selesainya penelitian dan penulisan laporan ini tidak terlepas dari peranan berbagai pihak yang telah membantu kami. Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada teman-teman dosen di Jurusan Matematika FMIPA UNIB yang telah mau berdiskusi tentang penelitian kami ini. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada para mahasiswa kami yang mau membantu dalam segala urusan yang berkenaan dengan penelitian ini terutama dalam mencari bahan-bahan dan alat-alat yang diperlukan dalam penelitian ini, dan untu semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu per satu, kami sampaikan terimakasih.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa penelitian dan laporan hasil penelitian ini sangat jauh dari sempurna, sehingga saran dan kritik yang sifatnya membangun, sangat kami harapkan.

Sekali lagi kami sampaikan terimakasih dan semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Bengkulu, Oktober 2008

Penulis.

DAFTAR ISI

| | |
|--------------------------------------------|--------|
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| A. LAPORAN HASIL PENELITIAN | |
| RINGKASAN DAN SUMMARY..... | iii-vi |
| PRAKATA..... | vii |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR TABEL..... | ix |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | x |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1-3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 4-13 |
| BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN..... | 14 |
| BAB IV METODELOGI PENELITIAN..... | 15-19 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 20-30 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN..... | 31 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 32 |
| LAMPIRAN..... | 33-42 |
| B. DRAFT ARTIKEL ILMIAH..... | 43-58 |
| C. SINOPSIS PENELITIAN LANJUTAN..... | 59 |

DAFTAR TABEL

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1 Struktur senyawa flu burung dan Aktivitasnya terhadap replikasi Virus H5N1 Strain A/Duck/MN/1525/81 pada Sel MDCK | 19 |
| Tabel 2 Hasil pengukuran muatan bersih (q) struktur | 24 |
| Tabel 3 Hasil pengukuran Momen dipol (D), E_{Lumo} , E_{Homo} , Polarisabilitas (P), Masa molekul (m) dan Luas Permukaan (A)..... | 24 |
| Tabel 4 data yang diolah..... | 25 |
| Tabel 5 output SPSS dalam pendeskripsian data..... | 26 |
| Tabel 6 Parameter-parameter regresi..... | 26 |
| Tabel 7 output SPSS dalam Pengujian parameter regresi secara parsial..... | 27 |
| Tabel 8 interval tingkat kepercayaan masing-masing variabel..... | 28 |
| Tabel 9 output SPSS dalam Pengujian parameter regresi secara simultan.... | 28 |
| Tabel 10 Output SPSS dalam Pengujian Koefisien Determinasi parameter regresi secara parsial..... | 29 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Lampiran 1 Signifikansi parameter-parameter struktur dengan metode STEPWISE, REMOVE, BACKWARD dan FORWARD... | 34-40 |
| Lampiran 2 Personalia Peneliti..... | 41-42 |
| Lampiran 3 Draft artikel ilmiah..... | 43-58 |
| Lampiran 4 Sinopsis penelitian lanjutan..... | 59 |

BAB I

PENDAHULUAN

Belum lama ini, kita dihebohkan dengan suatu penyakit yang disebabkan oleh virus influenza dan ditularkan ke manusia dengan perantara unggas yaitu penyakit flu burung. Virus influenza penyebab penyakit flu burung adalah virus influenza tipe A strain H5N1. Wabah flu burung juga melanda benua Afrika. Pada 8 Februari 2006, OIE mengumumkan Nigeria sebagai negara pertama yang memiliki kasus positif flu burung di benua itu. Dua pekan kemudian, virus H5N1 ditemukan di sebuah desa kecil di Niger, sekitar 72 km dari perbatasannya dengan Nigeria. Virus ini juga menyebar ke Mesir dan Kamerun. Penyakit ini telah banyak memakan korban. Hal ini disebabkan kurang pahamnya masyarakat kita tentang penyakit yang tergolong cukup baru ini. Penyakit ini juga cukup mengkhawatirkan karena masa inkubasinya cukup singkat yaitu 1 – 7 hari.

Karena penyakit ini tergolong masih baru, maka obat untuk menanggulangi penyakit flu burung, yang berada di pasaran dunia, masih sangat langka. Berbagai upaya terus dilakukan dalam pencarian obat untuk penyakit yang cukup berbahaya ini. Salah satu prestasi yang cukup membanggakan adalah ditemukannya obat untuk mencegah infeksi yang disebabkan oleh virus influenza tipe A dan B yaitu obat Oseltamivir (Tamiflu). Oseltamivir ini berhasil disintesis oleh Roche sekaligus sebagai pemegang paten obat ini. Pada dosis tertentu obat ini dapat menghambat enzim neurominidase virus influenza A dan B.

Oseltamivir telah digunakan secara luas selama epidemik flu burung di Asia Tenggara pada tahun 2005. Untuk menanggapi epidemik penyakit ini, beberapa negara termasuk Inggris, Kanada, Amerika dan Australia menambah persediaan oseltamivir untuk menghadapi kemungkinan terjadinya *Pandemik*. Kalau kita pikir persediaan ini tidak akan dapat mencukupi seluruh penduduk negara-negara ini. Di samping karena jumlahnya penduduknya yang banyak, harga obatnya pun mahal.

Obat untuk suatu jenis penyakit tertentu yang jumlahnya bervariasi pun harganya masih relatif mahal. Apalagi untuk jenis obat flu burung yang masih sedikit jenisnya. Relatif mahalnya harga obat untuk suatu jenis penyakit tertentu, dapat dimaklumi. Proses pembuatan obat merupakan proses yang cukup memakan biaya. Di samping karena mahalnya bahan baku pembuatan obat tersebut, proses pembuatan juga cukup rumit.

Pembuatan obat pada awalnya bisa dikatakan secara coba-coba yaitu diawali ketika seorang peneliti membuat suatu hipotesa yang menghubungkan antara sifat-sifat molekul terhadap aktivitas biologinya. Senyawa yang dipilih untuk disintesis adalah senyawa dengan keberadaan gugus fungsi atau atribut yang dipercaya bertanggungjawab terhadap aktivitas senyawa tersebut. Obat yang telah selesai dibuat, tidak bisa langsung dicobakan pada manusia, tetapi terlebih dahulu diujikan pada hewan percobaan. Karena proses yang cukup lama, maka biaya pembuatan obatpun menjadi mahal.

Untuk mengatasi kondisi tersebut, diupayakan suatu cara untuk menyederhanakan dan mempersingkat salah satu langkah proses pembuatan obat. Salah satunya dengan bantuan program aplikasi komputer. Desain obat dengan program aplikasi komputer dilakukan berdasarkan metode yang dikenal dengan metode QSAR (*quantitative structure-activity relationship*). Pada proses ini, dicari hubungan antara aktivitas biologi dari sederetan senyawa yang telah diketahui dengan struktur dari obat tersebut dalam hal ini adalah parameter-parameter yang terkait dengan struktur obat tersebut. Setelah diperoleh hubungan tersebut yang dinyatakan secara matematik, maka langkah selanjutnya adalah mendesain suatu obat yang memiliki aktivitas optimum berdasarkan hubungan matematik yang telah kita peroleh. Dengan demikian langkah random (acak) dalam menguji suatu senyawa di laboratorium, dapat dihindari, sehingga menghemat waktu dan biaya.

Beberapa penelitian yang terkait dengan QSAR telah dilakukan. Yulistia (2003) telah melakukan penelitian analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas terhadap suatu seri senyawa turunan Vinkadiformia, yaitu senyawa antiplasmodial. Sedangkan Hanum (2003) menganalisis QSAR dari suatu seri senyawa 1,2,4-Thiadiazolin yang didasarkan atas muatan bersih atom senyawa-senyawa tersebut.

Dari uraian yang telah ditulis di atas, maka peneliti berusaha untuk melakukan penelitian “mendesain senyawa flu burung secara komputasi”, dalam hal ini, peneliti akan menggunakan program HyperChem 7 dengan metode semiempirik AM1 dan program olah data. Beberapa alasan diadakan penelitian ini adalah :

- 1) Penyakit flu burung masih tergolong baru sehingga jenis obatnya masih kurang.
- 2) Harga obat (termasuk obat flu burung) masih cukup mahal akibat proses pembuatan yang cukup rumit dan lama. Maka perlu mempersingkat salah satu prosesnya, dalam

hal ini mempersingkat proses pemilihan secara acak senyawa yang diduga memiliki aktivitas yang tinggi.

- 3) Belum adanya data yang menggambarkan hubungan antara struktur-aktivitas suatu seri senyawa flu burung.
- 4) Belum adanya penelitian yang menganalisis hubungan kuantitative struktur-aktivitas (HKSA) senyawa turunan flu burung menggunakan Program HyperChem.
- 5) Belum adanya penelitian tentang desain senyawa flu burung menggunakan program HyperChem.

Proses desain senyawa flu burung ini diawali dengan mencari hubungan kuantitatif struktur-aktivitas turunan senyawa flu burung. Setelah diperoleh datanya yang dinyatakan dalam persamaan matematik, baru dilakukan desain senyawa flu burung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

3.1 Flu Burung

Flu burung adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh virus influenza yang ditularkan oleh unggas yang dapat menyerang manusia. Nama lain dari penyakit ini antara lain **avian influenza**. Saat ini, penyebab flu burung adalah *Highly Pathogenic Avian Influenza Virus*, strain H5N1 (H=hemagglutinin; N= neuraminidase). Hal ini terlihat dari basil studi yang ada menunjukkan bahwa unggas yang sakit mengeluarkan virus Influenza A (H5N1) dengan jumlah besar dalam kotorannya. Virus Influenza A (H5N1) merupakan penyebab wabah flu burung pada unggas. Secara umum, virus Flu Burung tidak menyerang manusia, namun beberapa tipe tertentu dapat mengalami mutasi lebih ganas dan menyerang manusia.

Penularan Flu burung (H5N1) pada unggas terjadi secara cepat dengan kematian tinggi. Penyebaran penyakit ini terjadi diantara populasi unggas satu peternakan, bahkan dapat menyebar dari satu peternakan ke peternakan daerah lain. Sedangkan penularan penyakit ini kepada manusia dapat melalui udara yang tercemar virus tersebut, baik yang berasal dari tinja atau sekreta unggas terserang Flu Burung. Adapun orang yang mempunyai resiko besar untuk terserang flu burung (H5N1) ini adalah pekerja peternakan unggas, penjual dan penjamah unggas.

Saat ini, obat flu burung yang beredar di pasaran masih sangat kurang. Mekanisme kerja obat flu burung adalah dengan menghambat (inhibitor) kerja enzim neurominidase dari virus H5N1. Salah satu obat flu burung yang terkenal saat ini adalah Tamiflu atau Oseltamivir fosfat dengan nama kimianya 3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylic acid, ethyl ester, phosphate. Obat Tamiflu ini dilesensi oleh Roche yang berhasil untuk pertama kalinya menemukan Oseltamivir dan mensintesisnya. Penggunaan Oseltamivir pada penderita flu burung dianjurkan dengan menggunakan dosis yang lebih tinggi dan mempersingkat lamanya terapi pada pasien (de Jong *et al.* 2005).

Di samping Oseltamivir, senyawa obat flu burung yang dikenal adalah Zanamivir dan RWJ-270201. Senyawa ini memiliki aktivitas yang berbeda dalam hal menghambat kerja enzim neurominidase. Salah satu penelitian yang terkait dengan aktivitas senyawa

obat ini adalah penelitian yang dilakukan oleh Gubareva, L.V.*et al* (2001), yang membandingkan aktivitas senyawa obat Oseltamivir, Zanamivir dan RWJ-270201 dalam menghambat isolat klinis virus influenza. Sedangkan Elena *et al* (2004) meneliti penggunaan kombinasi Rimantadine-inhibitor neurominidase dan sinergisitas efek virus anti influenza dalam Sel MDCK.

3.2 Kimia Komputasi

Eksperimen komputer memainkan peranan yang sangat penting dalam perkembangan sains. Pada masa lalu, sains ditunjukkan oleh kaitan antara eksperimen dan teori. Dalam eksperimen, sistem yang dipelajari diukur dengan peralatan eksperimen dan hasilnya dinyatakan dalam bentuk numerik. Dalam teori, model suatu sistem pada umumnya disusun dalam bentuk himpunan persamaan matematik. Dalam banyak hal, pemodelan diikuti oleh penyederhanaan permasalahan dalam rangka menghindari kompleksitas perhitungan, sehingga sering aplikasi dari model teoritis ini tidak dapat menjelaskan bentuk riil dari sistem makroskopis, seperti sistem larutan, protein dll. Perkembangan komputasi yang sangat pesat -dimulai pada tahun 1950- telah mengubah diskripsi suatu sistem kimia dengan masuknya unsur baru diantara eksperimen dan teori yaitu eksperimen komputer (*Computer Experiment*). Dalam eksperimen komputer, model masih tetap menggunakan hasil dari pakar kimia teoritis, tetapi perhitungan dilakukan dengan komputer berdasar atas suatu "resep" (algoritma yang dituliskan dalam bahasa pemrograman). Keuntungan dari metoda ini adalah dimungkinkannya menghitung sifat molekul yang kompleks dan hasil perhitungannya berkorelasi secara signifikan dengan eksperimen (Pranowo, 2005)

Perkembangan eksperimen komputer mengubah secara substansial hubungan tradisional antara teori dan eksperimen. Simulasi komputer membutuhkan suatu metoda yang akurat dalam memodelkan sistem yang dikaji. Simulasi sering dapat dilakukan dengan kondisi yang sangat mirip dengan eksperimen sehingga hasil perhitungan kimia komputasi dapat dibandingkan secara langsung dengan eksperimen. Jika hal ini terjadi, maka simulasi bersifat sebagai alat yang sangat berguna, bukan hanya untuk memahami dan menginterpretasi data eksperimen dalam tingkat 2 mikroskopik, tetapi juga dapat

mengkaji bagian yang tidak dapat dijangkau secara eksperimen, seperti reaksi pada kondisi tekanan yang sangat tinggi atau reaksi yang melibatkan gas berbahaya.

Penelitian kimia dengan alat komputer pada era 1950-an dimulai dengan kajian hubungan struktur kimia dengan aktivitas fisiologi dari senyawa. Salah satu ahli kimia yang berjasa besar dalam bidang ini adalah John Pople yang berhasil mengkonversi teori-teori fisika dan matematika ke dalam kimia melalui program komputer. Metode kimia komputasi memungkinkan para kimiawan melakukan penentuan struktur dan sifat suatu sistem kimia dengan cepat. Bidang yang sangat terbantu dengan berkembang kimia komputasi adalah bidang kristalografi.

Dua peneliti dalam bidang kimia komputasi telah memenangkan hadiah Nobel bidang sains pada tahun 1998 yaitu Walter Kohn dengan teori fungsional kerapatan (*Density Functional Theory, DFT*) dan John A. Pople yang telah berjasa dalam mengembangkan metoda komputasi dalam kimia kuantum. Mereka telah memberi peluang para kimiawan mempelajari sifat molekul dan interaksi antar molekul. John Pople telah mengembangkan kimia kuantum sebagai suatu metoda yang dapat digunakan oleh hampir semua bidang kimia dan membawa kimia ke dalam era baru yaitu eksperimen dan teori dapat bekerja bersama dalam mengeksplorasi sifat sistem molekular. Salah satu produk program komputasi kimia yang dihasilkan oleh Pople adalah GAUSSIAN.

Tahun belakangan ini dapat dilihat kenaikan jumlah orang yang bekerja pada kimia teori. Kebanyakan pendatang baru ini adalah teoretikus kerja paruh waktu yaitu mereka yang sudah bekerja pada bidang kimia selain kimia teori. Kenaikan jumlah peneliti di bidang kimia teori ini ditunjang oleh perkembangan kemampuan komputer dan perangkat lunak yang semakin mudah digunakan. Hal ini menyebabkan banyak orang melakukan pekerjaan di bidang kimia komputasi, walaupun tanpa mempunyai pengetahuan cukup tentang bagaimana perhitungan kimia itu dijalankan oleh komputer. Sebagai hasilnya, banyak orang yang tidak mengetahui—bahkan penjelasan yang sangat mendasar sekalipun—tentang bagaimana perhitungan dijalankan sehingga pekerjaan yang dihasilkan dapat merupakan hasil yang sesungguhnya atau hanya berupa “sampah”.

3.3 Hubungan Struktur dan Sifat

Hubungan struktur dan sifat adalah pendefinisian empiris kualitatif atau kuantitatif antara struktur molekul dengan sifat yang teramati. Dalam beberapa kasus, ini merupakan duplikat dari hasil mekanika statistika. Hubungan struktur dan sifat yang dikaji belakangan ini selalu merupakan hubungan matematika secara kuantitatif. Hubungan sering sekali diturunkan dengan menggunakan perangkat lunak fitting kurva untuk mendapatkan kombinasi linear sifat-sifat molekular, yang dapat memprediksi sifat-sifat yang dimaksud. Sifat molekular biasanya didapatkan dari perhitungan model molekular. Penggambaran molekular yang lain seperti massa molekul atau gambaran topologi, juga digunakan. Jika sifat digambarkan sebagai sifat fisika, seperti titik didih, hal ini dikenal dengan hubungan Struktur dan Sifat secara Kuantitatif (*Quantitative Structure-Property Relationship, QSPR*). Jika sifat digambarkan sebagai aktivitas biologis –misalnya aktivitas obat- maka dikenal sebagai hubungan kuantitatif antara Struktur dan aktivitas (*Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR*). Salah satu penerapan kimia komputasi dalam bidang farmasi adalah pada desain obat. Desain obat adalah proses iterasi yang dimulai dengan penentuan senyawa yang menunjukkan sifat biologi yang penting dan diakhiri dengan langkah optimasi, baik dari profil aktivitas maupun sintesis senyawa kimia. Tanpa pengetahuan yang lengkap tentang proses biokimia yang bertanggungjawab terhadap aktivitas biologis, hipotesis desain obat 10 pada umumnya didasarkan pada pengujian kemiripan struktural dan perbedaan antara molekul aktif dan tak aktif. Kombinasi antara strategi untuk mensintesis dan uji aktivitasnya dapat menjadi sangat rumit dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai pada pemanfaatan obat. Untuk itu dikembangkan pendekatan teoritis yang dapat menghitung secara kuantitatif tentang hubungan antara aktivitas biologis terhadap perubahan struktur senyawa yang dikenal dengan istilah QSAR. Perkembangan lanjut dari QSAR adalah QSAR tiga dimensi, CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*). Dalam metoda CoMFA, efek sterik, elektrostatik, luas permukaan dari molekul dihubungkan pada deskripsi molekular spesifik (substituen).

3.4 QSAR

Interaksi obat-reseptor ditentukan oleh parameter fisikokimia obat itu : kepolaran, pengionan dan kerapatan elektron (Nogradi, T.1992). Semua sifat elektronik obat ditentukan oleh susunan atom, bentuk, dan ukuran molekul obat, dengan perkataan lain oleh struktur kimianya. Karena parameter fisikokimia ini dapat diukur dan dinyatakan secara kuantitatif, maka gaya ikatan antarmolekul sebagai fungsi struktur mestinya juga mempunyai nilai dengan angka. Maka, jika kerja hayati obat yang termasuk dalam satu seri dapat diukur dan cara kerjanya dalam seri itu serupa, maka hubungan kuantitatif-struktur aktivitas (HKSA), harus dapat pula dihitung. Tetapi, walaupun dengan segala upaya dan akal, HKSA tetap merupakan suatu tantangan yang belum sepenuhnya terlaksana. Hal ini dapat kita pahami jika kita sadari bahwa ada kerumitan besar yang berhubungan dengan molekul obat yang kecil sekalipun, apalagi reseptor makromolekul yang belum banyak kita kenal, atau bahkan seluk-beluk seluruh sistem kehidupan yang sangat rumit. Pemilihan sejumlah parameter-kunci kimia dan biologi yang dapat dipakai pada penentuan HKSA, beserta kutak-katik statistiknya yang sangat tepat, merupakan proses spontan tersendiri dengan segi epistemologi yang agak kuat

Walaupun demikian, hubungan struktur kimia dan aktivitas hayati selalu merupakan pusat penelitian obat. Di masa lalu, struktur obat diubah menurut perasaan dan secara empiris, tergantung pada daya khayal dan pengalaman kimiawan yang melakukan sintesis, dan atas dasar analogi. Secara menakjubkan, hasilnya sering memuaskan, bahkan juga jika didapatkan secara kebetulan saja, atau berdasarkan hipotesis yang keliru. Namun, pendekatan coba-coba ini yang sampai sekarangpun masih juga dilakukan, sangat boros. Dengan pertimbangan hanya satu di antara sekian ribu senyawa yang disintesis yang akan masuk dalam khasanah farmasi, dan bahwa untuk pengembangan satu obat saja dapat dikeluarkan biaya milyaran rupiah, maka perlu ditemukan jalan pintas untuk merancang suatu obat.

3.5 Metode Kimia Komputasi

Istilah kimia teori didefinisikan sebagai diskripsi secara matematika dari ilmu kimia. Istilah kimia komputasi selalu digunakan jika metoda matematika disusun agar dapat dijalankan secara otomatis oleh komputer. Perlu dicatat bahwa kata “eksak” dan “sempurna” tidak muncul dalam definisi kimia komputasi. Sangat sedikit aspek kimia

yang dapat diselesaikan secara eksak. Hampir setiap aspek kimia dijelaskan secara kualitatif atau kuantitatif melalui prosedur pendekatan komputasi. Pernyataan yang tidak boleh dibuat oleh kimiawan komputasi adalah asumsi bahwa setiap angka terhitung adalah eksak. Hal yang perlu dicatat adalah perhitungan kualitatif atau pendekatan kuantitatif baru dapat memberikan pengetahuan yang berguna dalam kimia kalau kita dapat menjabarkan suatu sifat fisika atau kimia suatu senyawa dari data yang terhitung dari kimia komputasi.

3.5.1 Abinitio

Istilah "ab initio" berasal dari bahasa latin yang diberikan untuk menandai perhitungan yang diturunkan secara langsung dari prinsip-prinsip teoritis, tanpa memasukkan data eksperimen. Ab initio mengacu pada perhitungan mekanika kuantum melalui beberapa pendekatan matematis, seperti penggunaan persamaan yang disederhanakan (*Born-Oppenheimer approximation*) atau pendekatan untuk penyelesaian persamaan differensial. Tipe yang paling terkenal dari metoda ab initio adalah perhitungan Hartree-Fock (HF) dengan metoda pendekatan medan pusat (*central field approximation*). Ini berarti bahwa tolakan Coulombik antar elektron tidak secara spesifik dimasukkan dalam perhitungan, tetapi efek total interaksi korelasinya dimasukkan dalam perhitungan sebagai suatu besaran konstant. Metoda ini merupakan perhitungan variasional, yang berarti bahwa energi pendekatan terhitung adalah sama atau lebih tinggi daripada energi eksaknya. Dengan menggunakan pendekatan medan pusat ini, energi yang diperoleh dengan perhitungan HF selalu lebih tinggi daripada energi eksak dan cenderung pada harga limit tertentu yang dinamakan HF limit. Pendekatan kedua dari perhitungan HF adalah fungsi gelombang harus digambarkan dengan beberapa bentuk fungsi, yang sebenarnya hanya dapat dihitung secara pasti untuk beberapa sistem yang mengandung satu elektron. Fungsi yang digunakan sering sekali merupakan kombinasi linear 4 dari orbital tipe Slater $\exp(-x)$ atau orbital tipe Gaussian $\exp(-x^2)$, yang sering disingkat STO atau GTO. Fungsi gelombang tersusun atas kombinasi linear dari orbital atom, atau yang lebih sering terjadi adalah merupakan kombinasi linear dari himpunan fungsi (*basis functions*). Dengan pendekatan ini, banyak perhitungan HF memberikan hasil energi terhitung lebih besar dari HF limit. Himpunan basis (*basis set*) yang digunakan sering dinyatakan dengan singkatan, seperti STO-3G atau 6-31++G*.

Sejumlah tipe perhitungan dimulai dengan perhitungan HF kemudian dikoreksi dengan memasukkan term tolakan antar elektron, yang diistilahkan dengan efek korelasi (*correlation effect*). Beberapa contoh darimetoda ini adalah teori perturbasi Moeller-Plesset (*MPn*, *n* menyatakan tingkat koreksi), Ikatan Valensi Tergeneralisasi (*Generalized Valence Bond, GVB*), Medan Keajekan Diri Multi-Konfigurasi (*Multi-Configurations Self Consisten Field, MC-SCF*), Interaksi Konfigurasi (*Configuration Interaction, CI*), dan *Coupled Cluster Theory, CC*. Sebagai suatu kelompok, metoda tersebut dikenal dengan perhitungan terkorelasi atau *Post-SCF*. Metoda yang dapat mengatasi terjadinya kesalahan perhitungan HF dalam suatu molekul dinamakan Monte Carlo Kuantum (*Quantum Monte Carlo, QMC*). Ada beberapa macam QMC, misalnya fungsi variasional, difusi dan Green. Metoda ini bekerja dengan fungsi gelombang terkorelasi secara eksplisit dan evaluasi integral numerik menggunakan integrasi Monte Carlo. Perhitungan ini memerlukan waktu yang panjang, tetapi perlu diingat bahwa metoda ini merupakan metoda yang paling akurat yang diketahui sekarang. Metoda ab initio alternatif yang berkembang pesat pada dekade ini adalah teori fungsional kerapatan (*Density Functional Theory, DFT*). Dalam DFT, total energi dinyatakan dalam term kerapatan elektron total, bukan sebagai fungsi gelombang. Dalam jenis perhitungan ini, terdapat pendekatan hamiltonian dan pendekatan pernyataan untuk kerapatan elektron total. Sisi baik dari metoda ab initio adalah metoda ini menghasilkan perhitungan yang pada umumnya mendekati penyelesaian eksak karena semua jenis pendekatan yang telah dibuat dapat dianggap cukup kecil secara numerik relatif terhadap penyelesaian eksaknya. Sisi buruk dari metoda ab initio adalah mereka merupakan metoda yang “mahal”. Metoda ini memerlukan kapasitas yang besar pada waktu operasi CPU komputer, memori dan ruang penyimpanan (*disk*). Metoda HF memerlukan waktu berbanding lurus 5 dengan N pangkat 4, N adalah fungsi basis, sehingga perhitungan akan berlipat 16 kali jika fungsi basis yang digunakan dua kali lebih besar. Dalam prakteknya, penyelesaian yang akurat sekali hanya akan diperoleh jika molekul mengandung hanya beberapa puluh elektron. Secara umum, perhitungan ab initio memberikan hasil kualitatif yang sangat baik dan dapat memberikan kenaikan keakuratan hasil kuantitatif jika molekul yang dikaji semakin kecil.

3.5.2 Semiempiris

Perhitungan semiempiris disusun dengan cara yang secara umum sama dengan perhitungan HF. Beberapa perhitungan, seperti integral elektron ganda diselesaikan dengan cara pendekatan atau sama sekali dihilangkan. Dalam rangka mengoreksi kesalahan perhitungan akibat penghilangan sebagian dari perhitungan HF, metoda ini diparameterisasi dengan cara fitting kurva untuk menghasikan beberapa parameter atau angka agar dapat memberikan kesesuaian dengan data eksperimen. Sisi baik dari perhitungan semiempiris adalah mereka lebih cepat daripada perhitungan *ab initio*. Sisi buruk dari perhitungan semiempiris adalah hasilnya sangat bergantung pada tersedianya parameter yang sesuai dengan molekul yang dianalisis. Jika molekul yang dikaji mirip dengan molekul yang ada dalam *data base* yang digunakan dalam metoda parameterisasi, hasilnya akan baik. Jika molekul yang dikaji berbeda secara signifikan dengan molekul yang digunakan dalam metoda parameterisasi, jawabannya mungkin akan sangat berbeda dengan data eksperimen. Perhitungan semiempiris telah sangat sukses dalam menjelaskan masalah di bidang kimia organik yang hanya mengandung beberapa unsur secara ekstensif dan molekul dengan ukuran yang sedang. Namun demikian, metoda semiempiris akan memberikan beberapa kesalahan, khususnya jika harus menjelaskan permasalahan pada kimia anorganik, terutama jika kita bekerja dengan melibatkan unsur-unsur transisi.

3.5.3 Mekanika Molekuler

Jika molekul sangat besar untuk dapat ditinjau dengan metoda semiempiris, masih ada kemungkinan untuk memodelkan kelakuan mereka dengan mengabaikan mekanika kuantum secara penuh. Metoda yang dikenal dengan mekanika molekular menyediakan pernyataan aljabar yang sederhana untuk energi total senyawa, tanpa harus menghitung fungsi gelombang atau kerapatan elektron total. Pernyataan energi mengandung persamaan klasik sederhana, seperti persamaan osilator harmonis untuk menggambarkan energi yang tercakup pada terjadinya uluran, bengkokan dan torsi ikatan, gaya antarmolekul, seperti interaksi van der Waals dan ikatan hidrogen. Semua tetapan dalam persamaan ini harus diperoleh dari data eksperimen atau perhitungan *ab initio*. Dalam metoda mekanika molekular, *data base* senyawa yang digunakan dalam

metoda parameterisasi merupakan hal yang krusial berkaitan dengan kesuksesan perhitungan. Himpunan parameter dan fungsi matematika dinamakan medan gaya (*Force-Field*). Seperti halnya pada metoda semiempiris yang diparameterisasi terhadap satu himpunan molekul organik, metoda mekanika molekular diparameterisasi terhadap golongan yang khas dari molekul seperti kelompok hidrokarbon, alkohol atau protein. Suatu medan gaya tertentu, misalnya protein, hanya akan berjalan baik untuk mendeskripsikan kelompok senyawa protein, tetapi akan menghasilkan data yang jelek jika digunakan untuk menghitung golongan

senyawa yang lain. Sisi baik dari mekanika molekular adalah dimungkinkannya melakukan modeling terhadap molekul yang besar seperti halnya protein dan segmen dari DNA, sehingga metoda ini merupakan alat utama perhitungan bagi para biokimiawan. Sisi buruk dari mekanika molekular adalah banyak sifat kimia yang tidak dapat didefinisikan dengan metoda ini, seperti halnya keadaan eksitasi elektronik. Dalam upaya untuk bekerja dengan sistem yang besar dan kompleks, sering perangkat lunak mekanika molekular mempunyai kemampuan dan kemudahan untuk menggunakan perangkat lunak grafik. Mekanika molekular terkadang digunakan karena kemudahannya dalam menggambarkan sistem, tetapi tidak perlu merupakan cara terbaik untuk menerangkan sebuah sistem molekul.

3.6 HyperChem

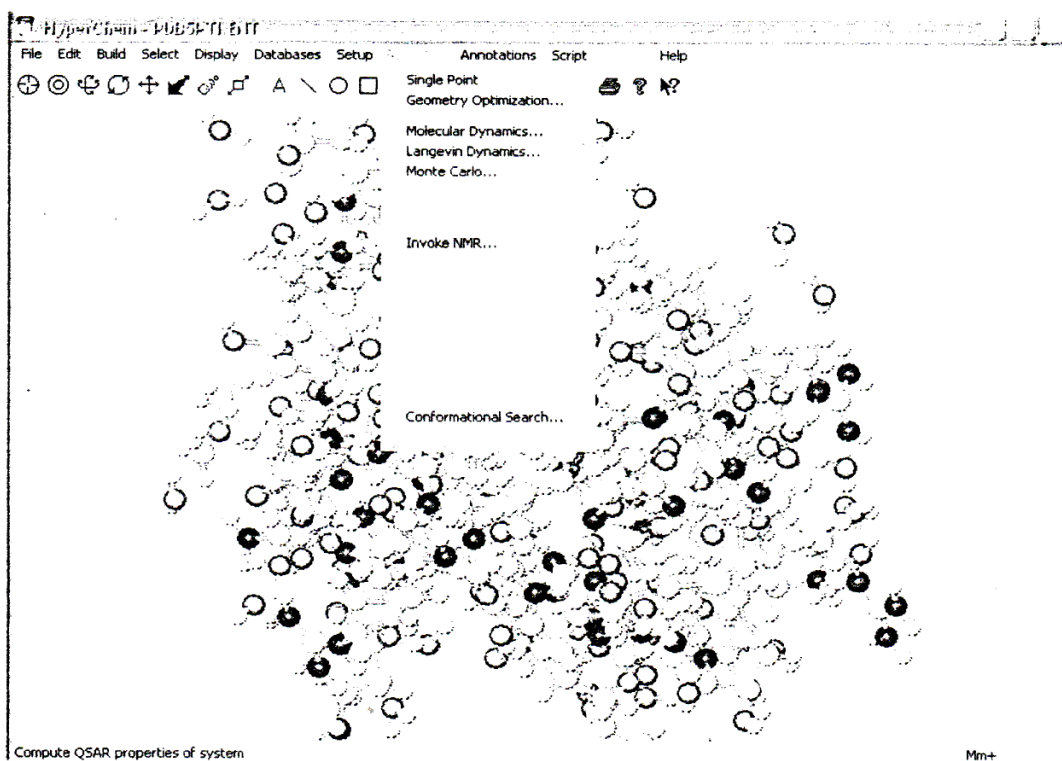
HyperChem adalah suatu program Underwindows yang digunakan dalam pemodelan dan simulasi molekular. HyperChem menyediakan fitur-fitur yang terkait dengan pemodelan dan simulasi molekular, di antaranya adalah :

- Menggambar molekul dari atom-atom dan mengubahnya dalam bentuk tiga dimensi.
- Membangun protein dan asam nukleat dari penyusun-penyusunnya.
- Pengaturan molekul seperti memindahkan dan memutarnya.
- Mengubah tampilan molekul seperti stereo, model rendering dan label struktur.
- Mengatur dan menentukan perhitungan-perhitungan kimia, termasuk dinamika molekular dengan variasi mekanika molekular, atau metode mekanika kuantum dan ab-initio atau semiempirik.

- Penentuan pengaruh isotop pada perhitungan analisis vibrasi untuk metode semi-empirik dan ab-initio SCF.
- Menampilkan hasil perhitungan kimia dalam bentuk grafik.

Metode-metode yang sering dipakai dalam perhitungan kimia dengan HyperChem yaitu :

- ❖ Untuk mekanika molekuler, metode yang dipakai antara lain : MM+, AMBER, BIO+ dan OPLS medan gaya.
- ❖ Untuk perhitungan mekanika kuantum (ab-initio dan semi-empirik), metode yang dipakai antara lain : Extended Huckel, CNDO, MINDO 3, AM1, PM3, ZINDO/I dan ZINDO/S



Gambar 1 Windows HyperChem 7

BAB III

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Tujuan Penelitian

Berdasarkan permasalahan yang dijumpai, penelitian yang akan dilakukan ini bertujuan untuk :

1. Mencari hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa obat flu burung dengan menggunakan metode Semiempiris AM1.
2. Mendesain senyawa flu burung yang memiliki aktivitas yang optimum dari persamaan yang diperoleh yang memiliki signifikansi tinggi.

Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian yang dilakukan adalah :

1. Memberi gambaran tentang penelitian yang terkait dengan kimia komputasi
2. Memberi landasan pada penelitian-penelitian berikutnya.
3. Memperkaya khasanah ilmu pengetahuan.

BAB IV

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian :

Penelitian ini dilakukan mulai dari bulan Juni sampai Maret Oktober 2008, dan tempat penelitian tidak mutlak karena, selama di sana ada komputer dan program HyperChem serta SPSS, penelitian dapat dilakukan.

Penelitian ini menggunakan :

- Komputer dengan spesifikasi
 - intel®celeron® processor 550 (2,0 GHz, 533 MHz FSB, 1MB 1,2 cache)
 - 14,1" WXGA Acer CrystalBrite™ LCD
 - Mobile intel®Graphics Media Accelerator X3 100
 - 512 MB DDR2
 - 80GB HDD
 - DVD-Super Multi DL
 - 802.11b/g WLAN
 - dilengkapi CD ROM (minimum 52x), CD Writer, Printer.
- Media penyimpan data (Flasdisk).
- Software Kimia HyperChem 7.
- Software pengolah data

Dalam penelitian akan dicari hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa obat flu burung dengan menggunakan metode semiempirik AM1 dilanjutkan dengan mendesain senyawa obat yang memiliki aktivitas yang optimum.

5.1 Menentukan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa obat flu burung

Untuk mengetahui hubungan kuantitatif struktur-aktivitas, dibutuhkan data-data :

1. Parameter-parameter yang terkait dengan struktur, dalam hal ini parameter-parameter yang dipakai adalah muatan bersih atom (q), momen dipol (D), energi

LUMO, energi HOMO, polarisabilitas (P), masa molekul (m) dan luas permukaan (A) tiap-tiap struktur.

2. Aktivitas biologi senyawa tersebut, dalam hal ini aktivitas biologi yang dipakai adalah aktivitas biologi yang dinyatakan dalam EC_{50} (diperoleh dari literatur).

Langkah-langkah perhitungan parameter-parameter struktur dengan Program HyperChem 7 adalah :

1. Menggambar struktur senyawa flu burung yang akan diukur parameternya, dalam bentuk 3 dimensi menggunakan HyperChem.
2. Mengoptimasi struktur
 - a) Memilih Semiempiris pada menu setup
 - b) Memilih metode AM1, kemudian mengklik options.
 - c) Melakukan pengukuran sebagai berikut : Convergence Limit 0,01 kkal/(Angstrom/mol), iteration limit 32767, Total Charge 0, Spin multiplicity 1, spin pairing RHF, dan state Lowest.
 - d) Memilih Geometry Optimization pada menu Compute.
3. Melakukan perhitungan Single Point.
4. Menghitung muatan bersih atom (q), momen dipol (D), energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas (a), masa molekul (m) dan luas permukaan (A) tiap-tiap struktur.
5. Mengolah data parameter-parameter tersebut dengan program SPSS.

Beberapa langkah yang dilakukan dalam merancang data yang diperoleh dengan program SPSS yaitu :

 - a) Merancang sejumlah variabel bebas untuk sederetan senyawa flu burung hasil perhitungan dengan AM1. Kemudian membuat persamaan regresi dari variabel bebas dalam muatan bersih atom (q), momen dipol (D), energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas (P), masa molekul (m) dan luas permukaan (A) struktur.
 - b) Dari langkah tersebut diperoleh model persamaan regresi dengan variabel terpilih untuk setiap kombinasi. Model ini dipakai sebagai pilihan model persamaan prediksi alternatif untuk HKSA.
 - c) Melakukan analisis terhadap semua model persamaan prediksi model alternatif dengan melakukan pengujian terhadap syarat-syarat pemilihan model.

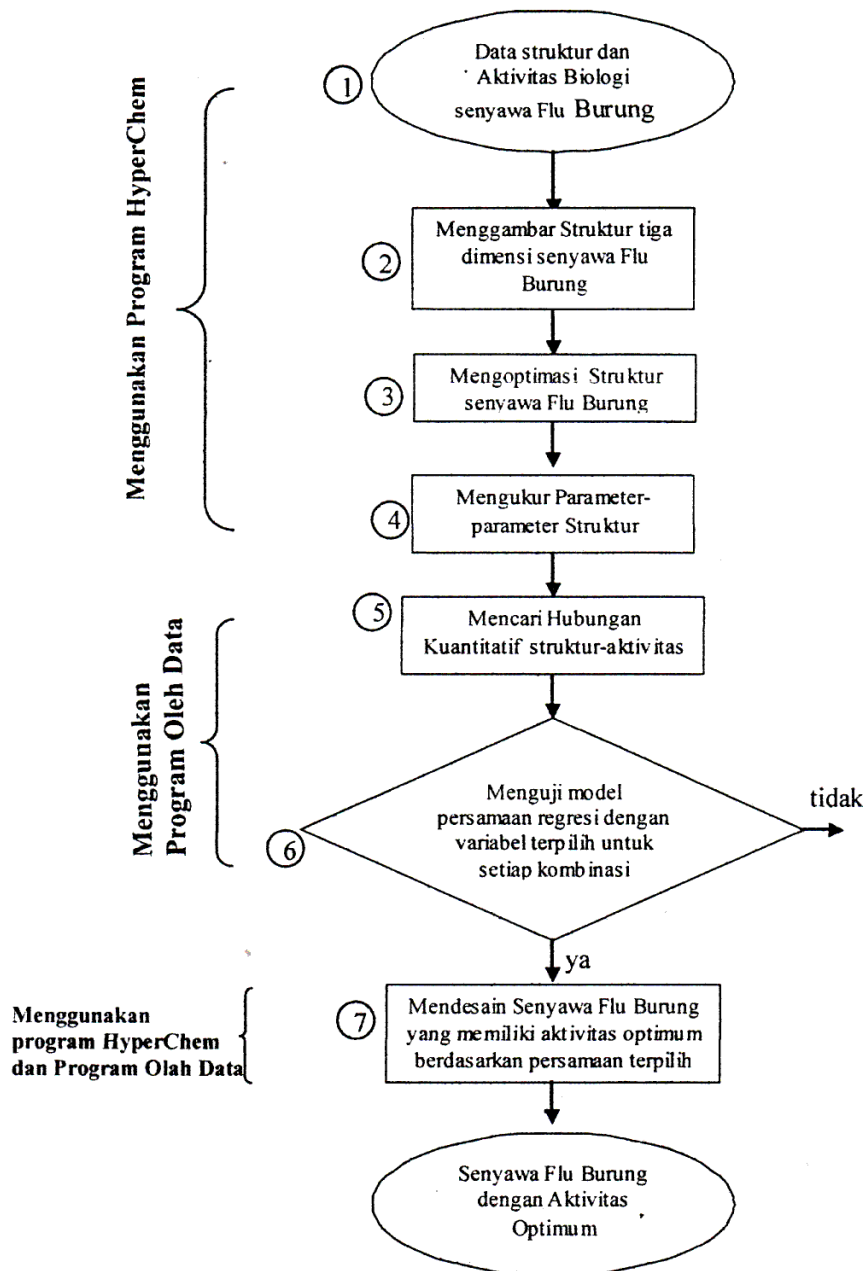
- d) Melakukan pengujian validasi menggunakan parameter statistik PRESS. Model persamaan dengan nilai PRESS yang paling minim merupakan persamaan terbaik.

5.2 Mendesain Senyawa Obat Flu Burung

Dari hasil persamaan matematik yang telah diuji validasinya, selanjutnya dilakukan desain senyawa obat flu burung dengan memperhatikan faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas obat tersebut.

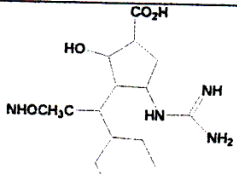
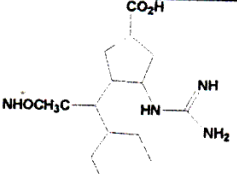
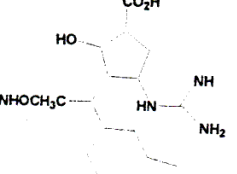
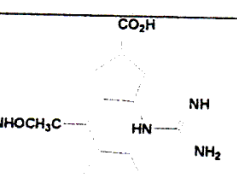
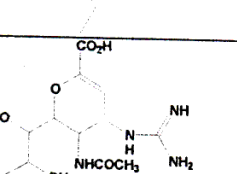
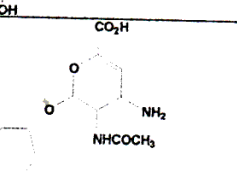
Secara garis besar , dapat dituliskan langkah-langkah penelitian ini adalah sebagai berikut

:



Tabel 1 Struktur senyawa flu burung dan Aktivitasnya terhadap replikasi Virus H5N1 Strain A/Duck/MN/1525/81 pada Sel MDCK.

Sumber : *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, Maret 2001, Volume 45 No 3, Halaman 745.

| Nama | Struktur | Aktivitas, EC_{50}^a (μM) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| RWJ-270201 |  | 0,01 |
| BCX-1827 |  | 0.022 |
| BCX-1898 |  | 0.02 |
| BCX-1823 |  | 0,01 |
| Zanamivir |  | 0,2 |
| Oseltamivir |  | 0,22 |
| b | | |

Keterangan :

a EC_{50} yaitu Kadar molar obat yang diperlukan untuk mencapai efek separuh-maksimum, atau yang menghasilkan efek dalam 50% kelompok hewan percobaan

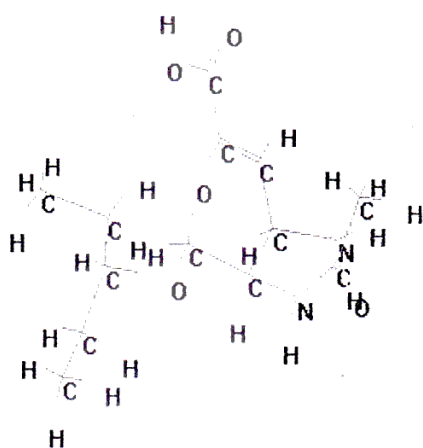
BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

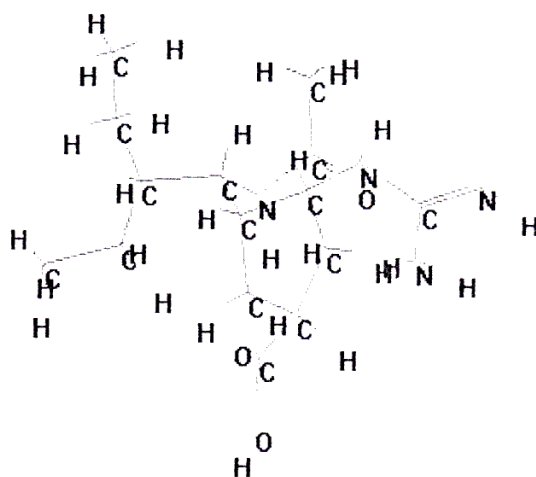
Penelitian yang telah dilakukan ini dilaksanakan dari bulan Maret sampai dengan pertengahan Oktober 2008. Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa obat flu burung dengan menggunakan metode Semiempiris AM1 dan mendesain senyawa obat flu burung yang memiliki aktivitas yang optimum dari persamaan yang diperoleh yang memiliki signifikansi tinggi.

Pada penentuan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas, diperlukan data parameter-parameter yang terkait dengan struktur dan juga data aktivitas. Data aktivitas yang dipakai adalah data aktivitas biologis, EC_{50} yaitu Kadar molar obat yang diperlukan untuk mencapai efek separuh-maksimum, atau yang menghasilkan efek dalam 50% kelompok hewan percobaan. Jumlah senyawa yang dipakai, yang telah diketahui data aktivitas adalah 6 buah senyawa yaitu : RWJ-270201, BCX-1827, BCX-1898, BCX-1823, Zanamivir dan Oseltamivir.

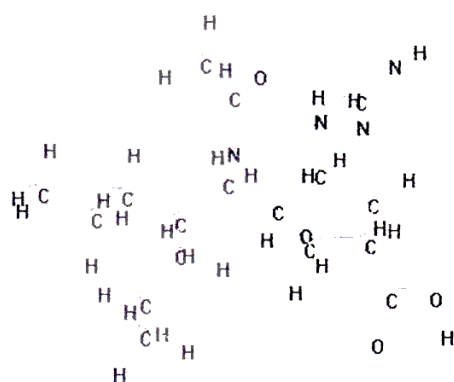
Parameter-parameter struktur yang dihitung meliputi : muatan atom (q), momen dipol (D), energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas (P), masa molekul (m) dan luas permukaan (A) tiap-tiap struktur. Pengukuran parameter-parameter ini menggunakan program HyperChem 7. Dalam pengukuran parameter-parameter ini terlebih dahulu dilakukan penggambaran struktur dalam 3D dari senyawa obat flu burung yang telah diketahui aktivitasnya. Selanjutnya dilakukan optimasi dengan memanfaatkan fasilitas *Geometry Optimization* yang terdapat pada menu *Compute* dalam HyperChem. Optimasi ini dilakukan untuk menempatkan senyawa tersebut pada energi terendah. Jadi, dalam setiap pengukuran parameter-parameter struktur, terlebih dahulu harus dilakukan optimasi. Gambar sederet senyawa obat flu burung yang telah dioptimasi adalah



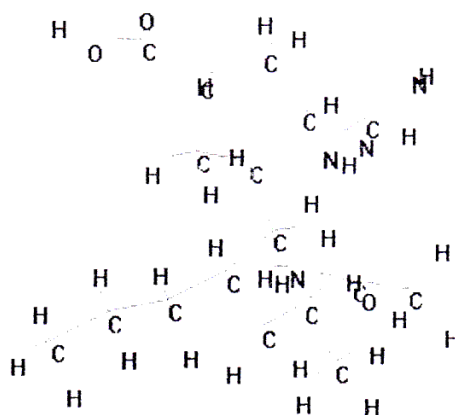
Gambar oseltamivir



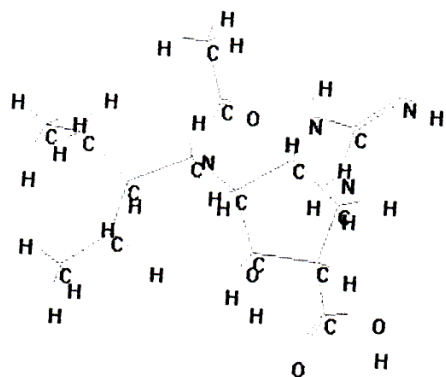
Gambar BCX-1827



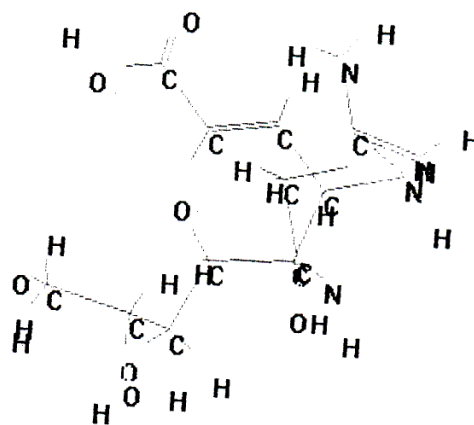
Gambar BCX -1898



Gambar BCX -1923



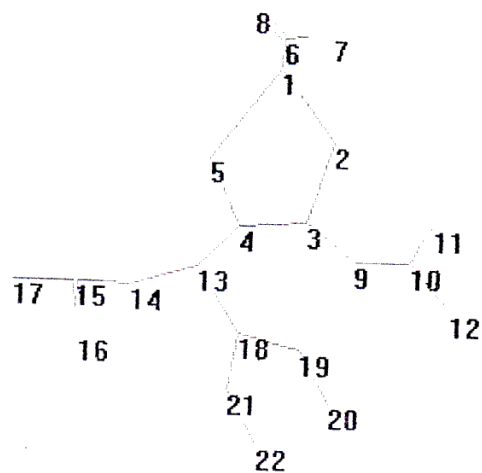
Gambar RWJ-270201



Gambar Zanamivir

Gambar 2 : gambar struktur oseltamivir, BCX-1827, BCX -1898, BCX -1923, RWJ-270201 dan Zanamivir

Setelah dioptimasi, baru dilakukan pengukuran parameter-parameter struktur. Untuk menandai muatan atom-atom senyawa tersebut, terlebih dahulu dilakukan penomoran terhadap terhadap atom-atom senyawa tersebut. Gambar struktur dasar dengan nomor adalah sebagai berikut :



Gambar 3 : struktur dasar dengan penomoran

Adapun muatan atom untuk tiap-tiap senyawa tersebut terlihat pada tabel 2.

Tabel 2 : Hasil pengukuran muatan bersih (q) struktur

| Senyawa | Muatan (q) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | O7 | O8 | N9 | C10 | N11 | N12 | C13 | N14 | C15 | O16 | C17 | C18 | C19 | C20 | C21 | C22 |
| RWJ-270201 | -0.14 4 | -0.17 2 | -0.00 3 | -0.12 7 | 0.04 2 | 0.30 7 | -0.30 7 | -0.37 0 | -0.29 6 | 0.14 4 | -0.32 4 | -0.35 4 | -0.06 8 | -0.36 4 | 0.31 9 | -0.40 3 | -0.23 1 | -0.10 9 | -0.15 7 | -0.21 4 | -0.15 9 | -0.21 3 |
| BCX-1827 | -0.09 9 | -0.17 7 | -0.00 3 | -0.13 0 | 0.14 1 | 0.30 8 | -0.31 7 | -0.36 4 | -0.28 3 | 0.14 8 | -0.34 3 | -0.35 2 | 0.04 8 | -0.36 3 | 0.32 1 | -0.40 2 | -0.23 1 | -0.10 9 | -0.16 1 | -0.21 4 | -0.15 7 | -0.21 3 |
| BCX-1898 | -0.14 4 | -0.17 1 | -0.00 3 | -0.12 7 | 0.04 2 | 0.30 7 | -0.30 7 | -0.37 0 | -0.29 6 | 0.14 4 | -0.32 4 | -0.35 4 | 0.06 8 | -0.36 3 | 0.31 9 | -0.40 3 | -0.23 1 | -0.10 9 | -0.15 7 | -0.16 1 | -0.15 8 | -0.16 1 |
| BCX-1923 | -0.09 7 | -0.17 7 | -0.00 2 | -0.13 0 | 0.14 2 | 0.30 6 | -0.31 6 | -0.36 4 | -0.28 4 | 0.14 9 | -0.34 4 | -0.35 1 | 0.04 9 | -0.36 4 | 0.32 1 | -0.40 5 | -0.23 2 | -0.10 8 | -0.16 1 | -0.16 1 | -0.15 8 | -0.16 0 |
| Zanamivir | | | 0.00 6 | -0.04 2 | 0.00 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oselamivir | | | 0.00 3 | -0.03 2 | 0.12 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Sedangkan momen dipol (D), energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas (P), masa molekul (m) dan luas permukaan (A) tiap-tiap struktur dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 : Hasil pengukuran Momen dipol (D), E_{LUMO} , E_{HOMO} , Polarisabilitas (P), Masa molekul (m) dan Luas Permukaan (A)

| Senyawa | Momen dipol (D) | E_{LUMO} | E_{HOMO} | Polarisabilitas (P) | Masa molekul (m) | Luas Permukaan (A) |
|------------|-----------------|------------|------------|---------------------|------------------|--------------------|
| RWJ-270201 | 4.262 | 0.6381292 | -9.665693 | 33.96 | 324.41 | 416.88 |
| BCX-1827 | 2.507 | 0.9394194 | -9.827735 | 33.32 | 312.41 | 430.72 |
| BCX-1898 | 4.245 | 0.6419106 | -9.663085 | 37.63 | 356.47 | 481.77 |
| BCX-1923 | 2.431 | 0.9214429 | -9.807305 | 36.99 | 340.47 | 499.25 |
| Zanamivir | 2.53 | -0.4181582 | -9.843906 | 30.17 | 332.31 | 300.65 |
| Oselamivir | 3.79842 | -0.4973571 | -9.817642 | 28.45 | 286.33 | 431.40 |

Dari tabel 2 dan 3 terlihat, jumlah variabel bebas 28 sedangkan jumlah variabel tidak bebas sebanyak 1. Untuk melihat hubungan yang terjadi antara variabel bebas dan variabel tidak bebas, diperlukan suatu analisis statistik yang sesuai dengan jenis data. berdasarkan riviw literatur., salah satu jenis analisis statistik yang dapat digunakan adalah regresi linier berganda.

Untuk mendapatkan koefisien-koefisien regresi dari model regresi berganda tersebut, diperlukan beberapa asumsi (asumsi klasik). Salah satunya, banyaknya data pengamatan (n) minimal, banyaknya variabel bebas + 2. Sehingga diperlukan data sampel pengamatan sebanyak $28 + 2 = 30$ data. Berdasarkan review literatur yang mendukung penelitian ini, data yang kami peroleh hanya 6 buah. Hal ini mengakibatkan pelanggaran dari asumsi klasik. Sehingga kami mereduksi 28 variabel bebas tersebut menjadi 4 variabel bebas. Variabel bebas yang dipakai adalah E_{homo} , momen dipol (D), polarisabilitas (P) dan luas permukaan (A) struktur. Sedangkan variabel muatan (q), dan E_{lumo} kami pertimbangkan untuk ditiadakan. Pertimbangan kami ini dikarenakan variabel muatan sudah terwakili oleh momen dipol. Sedangkan E_{lumo} sudah terwakili oleh E_{homo} .

Berikut ditampilkan data pengamatan yang akan diolah menggunakan regresi linier berganda dengan menggunakan program SPSS versi 11.

Tabel 4 : data yang diolah

| No | Nama Senyawa | Aktifitas | E_{Homo} | D | P | A |
|----|--------------|-----------|-------------------|---------|-------|--------|
| 1 | RWJ-270201 | 0.010 | -9.665693 | 4.26200 | 33.96 | 416.88 |
| 2 | BCX-1827 | 0.022 | -9.827735 | 2.50700 | 33.32 | 430.72 |
| 3 | BCX-1898 | 0.020 | -9.663085 | 4.24500 | 37.63 | 481.77 |
| 4 | BCX-1923 | 0.010 | -9.807305 | 2.43100 | 36.99 | 499.25 |
| 5 | Zanamivir | 0.200 | -9.843906 | 2.53000 | 30.17 | 300.65 |
| 6 | Oseltamivir | 0.220 | -9.817642 | 3.79842 | 28.45 | 431.40 |

Langkah Awal Pengolahan data dimulai dengan pendeskripsian data awal untuk melihat pola penyebaran data dan validasi data awal. Berdasarkan hasil output dari SPSS, diperoleh deskripsi data sebagai berikut:

Tabel 5 : output SPSS dalam pendeskripsian data

Descriptive Statistics

| Variabel | Mean | Std. Deviation | N |
|-------------|--------------|----------------|---|
| Aktifitas | .08033 | .100760 | 6 |
| E_Homo | -9.770894333 | .0833820349 | 6 |
| Momen_Dipol | 3.29557 | .899298 | 6 |
| Polari | 33.4200 | 3.63412 | 6 |
| A | 426.7783 | 69.74160 | 6 |

Berdasarkan tabel di atas, untuk masing-masing variabel pengamatan tidak ada data yang hilang (missing value) dimana data untuk masing-masing variabel berjumlah 6 buah pengamatan.

Untuk Variabel Aktifitas **Tak Bebas Aktifitas** (Y), Rata- rata data 0.08033 dengan standar deviasi sebesar 0.100760. Sedangkan untuk masing-masing Variabel Bebas memiliki rata-rata dan standart deviasi untuk E homo -9.7708 dan 0.0833 , Momen Dipol 3.29557 dan 0.899298, Polari 33.420 dan 3.634, dan luas permukaan 426.7783 dan 69.7416.

Hal ini menunjukan pola penyebaran data, khususnya pada Variabel A lebih menyebar bila dibandingkan dengan variabel data pengamatan yang lain.

Model Regresi secara umum untuk data pengamatan di atas adalah

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \varepsilon$$

Dengan menggunakan Paket Program SPSS. Diperoleh parameter-parameter regresi seperti tabel 6.

Tabel 6 : Parameter-parameter regresi

| Model | | Unstandardized Coefficients | | Standardized Coefficients |
|-------|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|
| | | B | Std. Error | Beta |
| 1 | (Constant) | -39.262 | 16.523 | |
| | E_Homo | -3.859 | 1.588 | -3.193 |
| | Momen_Dipol | .302 | .126 | 2.697 |
| | Polari | .038 | .026 | 1.377 |
| | A | -.001 | .001 | -1.026 |

Dengan menggantikan parameter-parameter regresi dengan angka-angka yang telah diperoleh, maka diperoleh model regresi awal sebagai berikut

$Y = -39.262 + -3.859X_1 + 0.302X_2 + 0.038X_3 - 0.001X_4$, atau dengan menggantikan X_1 , X_2 , X_3 dan X_4 berturut-turut dengan parameter E_{homo} , momen dipol (D), polarisabilitas (P) dan luas permukaan (A), diperoleh :

$$Y = -39,262 + -3,859E_{\text{homo}} + 0,302D - 0,001A$$

Langkah selanjutnya akan diuji signifikansi dari masing parameter regresi secara **Parsial** dan **Simultan**.

Prosedur Pengujian parameter regresi secara parsial,

1. Perumusan Hipotesis

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| a. $H_0 : \hat{\beta}_0 = 0$ | $H_1 : \hat{\beta}_0 \neq 0$ |
| b. $H_0 : \hat{\beta}_1 = 0$ | $H_1 : \hat{\beta}_1 \neq 0$ |
| c. $H_0 : \hat{\beta}_2 = 0$ | $H_1 : \hat{\beta}_2 \neq 0$ |
| d. $H_0 : \hat{\beta}_3 = 0$ | $H_1 : \hat{\beta}_3 \neq 0$ |
| e. $H_0 : \hat{\beta}_4 = 0$ | $H_1 : \hat{\beta}_4 \neq 0$ |

2. Besaran Yang diperlukan

Tabel 7 : output SPSS dalam Pengujian parameter regresi secara parsial

| Model | | Unstandardized Coefficients | | t | Sig. |
|-------|-------------|-----------------------------|------------|--------|------|
| | | B | Std. Error | | |
| 1 | (Constant) | -39.262 | 16.523 | -2.376 | .254 |
| | E_Homo | -3.859 | 1.588 | -2.431 | .248 |
| | Momen_Dipol | .302 | .126 | 2.401 | .251 |
| | Polari | .038 | .026 | 1.454 | .384 |
| | A | -.001 | .001 | -2.176 | .274 |

3. Kriteria Pengujian, dengan melihat Nilai Sig (nilai signifikansi) untuk masing-masing variabel, dimana bila nilai sig berada di bawah 0.05, variabel tersebut signifikan dengan kata lain hipotesis H_0 di tolak. Perhatikan bahwa Nilai sig

- a. Untuk Konstanta (0.254) > 0.05

- b. Untuk Variabel E Homo ($0.248 > 0.05$)
- c. Untuk Variabel Momen Dipol ($0.251 > 0.05$)
- d. Untuk Variabel Polari ($0.384 > 0.05$)
- e. Untuk Variabel A ($0.274 > 0.05$)

4. Karena untuk masing-masing variabel nilai sig berada di atas 0.05, maka hipotesis H_0 untuk masing $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \hat{\beta}_3$ dan $\hat{\beta}_4$, diterima, artinya setaip data pengamatan pada variabel bebas TIDAK memberikan konstribusi yang signifikan pada variabel tidak bebas.

Berdasarkan pengujian diatas, dapat dibentuk selang untuk masing-masing variabel dengan tingkat kepercayaan 95%. Berikut hasil output dari SPSS.

Tabel 8 : interval tingkat kepercayaan masing-masing variabel

| Model | | Unstandardized Coefficients | | 95% Confidence Interval for B | |
|-------|-------------|-----------------------------|------------|-------------------------------|-------------|
| | | B | Std. Error | Lower Bound | Upper Bound |
| 1 | (Constant) | -39.262 | 16.523 | -249.212 | 170.687 |
| | E_Homo | -3.859 | 1.588 | -24.030 | 16.313 |
| | Momen_Dipol | .302 | .126 | -1.297 | 1.901 |
| | Polari | .038 | .026 | -.295 | .372 |
| | A | -.001 | .001 | -.010 | .007 |

a Predictors: (Constant), A, Momen_Dipol, Polari, E_Homo
b Dependent Variable: Aktifitas

Prosedur Pengujian parameter regresi secara simultan,

1. Perumusan Hipotesis

$$H_0 : \hat{\beta} = 0 \quad H_1 : \hat{\beta} \neq 0$$

2. Besaran Yang diperlukan

Tabel 9 : output SPSS dalam Pengujian parameter regresi secara simultan

| Model | | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|-------|------------|----------------|----|-------------|-------|---------|
| 1 | Regression | .049 | 4 | .012 | 7.775 | .262(a) |
| | Residual | .002 | 1 | .002 | | |
| | Total | .051 | 5 | | | |

a Predictors: (Constant), A, Momen_Dipol, Polari, E_Homo
b Dependent Variable: Aktifitas

3. Statistik Uji

Dapat dilihat dari nilai F-tabel dan Nilai Signifikansi

4. Kriteria Pengujian

Dengan taraf nyata $\alpha = 5\%$, Hipotesis H_0 Tolak , karena

F Hitung (7.775) < F Tabel (224.6)

Nilai signifikansi model (0.262) > dari 0.05

5. Kesimpulan, Secara simultan data pengamatan pada variabel bebas, TIDAK mempengaruhi data pengamatan pada variabel tidak bebas.

Prosedur Pengujian Koefisien Determinasi parameter regresi secara parsial,

1. Perumusan Hipotesis

$$H_0 : R^2 = 0 \quad H_1 : R^2 \neq 0$$

2. Besaran Yang diperlukan

Tabel 10 : Output SPSS dalam Pengujian Koefisien Determinasi parameter regresi secara parsial

| Model | R | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics | | | | |
|-------|---------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|
| | | | | | R Square Change | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |
| 1 | .984(a) | .969 | .844 | .039768 | .969 | 7.775 | 4 | 1 | .262 |

3. Kriteria Pengujian,

dengan membandingkan Nilai Sig (nilai signifikansi) dari tabel dengan nilai signifikansi yang di inginkan oleh peneliti, dalam hal ini tingkat signifikansi nya adalah 95% atau $\alpha = 0.05$

4. Kesimpulan

Karena nilai hitung Sig (0.262) > 0.05, maka Hipotesis H_0 diterima

Dari hasil pengujian signifikansi dari persamaan $Y = -39,262 + -3,859E_{\text{homo}} + 0,302D - 0,001A$ secara parsial dan simultan, terlihat bahwa koefisien-koefisien tersebut tidak memberikan kontribusi yang signifikan terhadap Y. Dengan kata lain, parameter-

parameter E_{homo} , momen dipol (D), polarisabilitas (P) dan luas permukaan (A) tidak memberikan kontribusi yang signifikan pada aktivitas biologisnya. Pada hal, dari hasil pengujian koefisien determinasi parameter regresi secara parsial, diperoleh data R^2 yang besar yaitu 0,969. Kemungkinan, hal ini disebabkan karena jumlah data pengamatan yang terlalu sedikit, sehingga jumlah data pengamatan tersebut tidak mewakili persamaan tersebut. Di samping dengan pengujian secara parsial dan simultan, kurang signifikannya parameter-parameter struktur tersebut terhadap aktivitasnya juga terlihat dari pengujian dengan metode **STEPWISE, REMOVE, BACKWARD** dan **FORWARD** (dapat dilihat pada lampiran1).

Desain senyawa obat flu burung

Dari persamaan regresi yang memiliki signifikansi tinggi, kita dapat mendesain senyawa obat flu burung. Kalau kita melihat persamaan $Y = -39,262 + -3,859E_{\text{homo}} + 0,302D - 0,001A$, terlihat bahwa momen dipol memiliki koefisien yang lebih besar, sehingga kita dapat mendesain senyawa obat flu burung dengan memodifikasi momen dipolnya. Tetapi, pada penelitian ini, persamaan yang diperoleh memiliki signifikansi yang cukup rendah, atau masing-masing parameter tidak memberikan kontribusi yang signifikan. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh jumlah data pengamatan yang sedikit, walaupun R^2 nya cukup besar. Sehingga, persamaan ini tidak bisa digunakan sebagai model.

Apabila kita tetap memakai analisis regresi, maka diusahakan untuk menggunakan data yang mencukupi. Atau kemungkinan analisisnya bukan menggunakan analisis regresi.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari uraian yang telah disampaikan di depan, maka dapat disimpulkan :

- Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dari enam data pengamatan senyawa obat flu burung adalah $Y = -39,262 + -3,859E_{\text{homo}} + 0,302D - 0,001A$ dengan R^2 0,969, tetapi dari uji signifikansi model, menggunakan uji t dan uji F menunjukkan masing-masing parameter kurang memberi kontribusi yang signifikan terhadap aktivitas.
- Dari model persamaan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas tersebut, dimungkinkan untuk mendesain senyawa obat flu burung dengan memodifikasi E_{homo} struktur. Tetapi, karena masing-masing parameter dari model persamaan yang diperoleh tidak memberi kontribusi yang signifikan, maka persamaan tersebut tidak/kurang bagus dipakai dalam mendesain senyawa obat flu burung.

Saran

- Perlu penelitian eksperimental untuk mendapatkan data aktivitas dari beberapa senyawa obat flu burung.
- Digunakan analisis yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- De Jong MD, Thanh, TT, Khanh, TH, Hien, VM, Smith, GJD, Chau, NV, *et al*, 2005, *Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection*. N Engl J Med, 2005;353(25).
- Donald, F.S., John, H.H., , Ann, C. M. , Dale, L.B., And Robert, W.S., 2001, *Cyclopentane Neuraminidase Inhibitors with Potent In Vitro Anti-Influenza Virus Activities*, Antimicrobial Agent And Chemotherapy, Volume 45 No. 3, American Society for Microbiology.
- Elena A., Govorkova, Hong-Bin Fang, Ming Tan, and Webster1, R.G., 2004, *Neuraminidase Inhibitor-Rimantadine Combinations Exert Additive and Synergistic Anti-Influenza Virus Effects in MDCK Cells*, Antimicrobial Agent And Chemotherapy, Volume 48, No 12, American Society for Microbiology.
- Gubareva, L.V. , Webster, R.G., And Hayden, F.G., 2001, *Comparison of the Activities of Zanamivir, Oseltamivir, and RWJ-270201 against Clinical Isolates of Influenza Virus and Neuraminidase Inhibitor-Resistant Variants*, Antimicrobial Agent And Chemotherapy, Volume 45, No 12, American Society for Microbiology
- Hanum, M., 2003, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) Dari Satu Seri Senyawa 1,2,4-Thiadiazolin yang didasarkan Atas Muatan Bersih Atom-Atom Senyawa-Senyawa Tersebut*, FMIPA UGM, Yogyakarta.
- <http://www.depkes.go.id/>, diakses pada tanggal 16 Februari 2007 pukul 12.37 WIB.
- <http://www.interscience.wiley.com/>, diakses tanggal 1 Maret 2007 diakses tanggal 16 Februari pukul 13.32 WIB.
- <http://www.netsci.org/Science/Compchem/>, diakses tanggal 17 Februari 2007 pukul 13.25 WIB.
- Nogradi, T., 1992, *Kimia Medisinal Pendekatan Secara Biokimia*(Terjemahan), Terbitan kedua, Penerbit ITB, Bandung
- Pranowo, D.W., 2005, *Pengantar Kimia Komputasi*, Jurusan Kimia FMIPA UGM, Yogyakarta.
- Yulistia, Irza, 2003, *Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) Terhadap Suatu Seri Senyawa Turunan Vinkadiformia Sebagai Senyawa Antiplasmodial*, FMIPA UGM, Yogyakarta.